

Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения?

С.К.Зырянов^{1,2}, К.Э.Затолочина^{1,3}, В.В.Чельцов¹

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;

3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127051, Москва, Петровский б-р, 8 / 2

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Затолочина Карина Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

Чельцов Виктор Владимирович — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (903) 616-07-68; e-mail: vceltsov@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается актуальная проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) для ингаляционного применения, которая затрагивает как экономическую сферу их обращения, так и применение в клинической практике. Подчеркивается значение ингаляционного устройства в обеспечении клинического эффекта препарата. Обсуждаются подходы к установлению эквивалентности препаратов в ингаляционных лекарственных формах, на основании которых могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности замены ингаляционных препаратов в рамках одной активной субстанции в условиях реальной клинической практики. Продемонстрировано, что такой подход на всех этапах обращения ЛП позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы, биодоступность, биоэквивалентность, легочная депозиция.

Для цитирования: Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Чельцов В.В. Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения? *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 529–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536

Could inhalational drugs be interchangeable?

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Karina E. Zatolochina^{1,3}, Victor V. Cheltsov¹

1 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistsovaya 10, Moscow, 127015, Russia;

3 – Federal Scientific Center of Expertise of Medical Agents, Healthcare Ministry of Russia: Petrovskiy bul'var 8/2, Moscow, 127051, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Therapy, City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Karina E. Zatolochina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Head of Scientific and Analytical Division, Center of Expertise and Safety of Drugs, Federal Scientific Center of Expertise of Medical Agents, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

Victor V. Cheltsov – Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (903) 616-07-68; e-mail: vceltsov@mail.ru

Abstract

Clinical efficacy of an inhalational drugs depends on proper inhalation technique and aerodynamic properties of aerosol including the respirable fraction. Investigations of systemic pharmacokinetics of inhalational drugs could not always estimate their pharmacological equivalence so as relationships between the inhaled dose, the systemic concentration and the topic activity of an inhalational drug are not fully investigated. Therefore, identical formulation and similar route of administration are not sufficient to estimate pharmacological interchangeability. Possibility to interchange inhalational agents has still been controversial. As such, equal efficacy and safety of inhalational drugs with the same active substance could be estimated in real clinical practice according to results of postmarketing trials and pharmacological surveillance. Spontaneous messages are a tool for gathering information about unwanted reactions or drug inefficacy and possible risks of substitution of drugs within the same international nonproprietary name. In summary, it is necessary to estimate pharmacological equivalence and interchangeability of inhalational drugs carefully. This approach could improve efficacy and safety of treatment of patients with asthma and COPD.

Key words: inhalation therapy, drug interchangeability, dosing aerosol inhaler, bioavailability, bioequivalence, lung deposition.

For citation: Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Cheltsov V.V. Could inhalational drugs be interchangeable? *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 529–536 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения является актуальной во всем мире и затрагивает как экономическую сферу обращения ЛП, так и их клиническое применение в медицинской практике. Обоснование возможности перехода с референтного на воспроизведенный ЛП представляет собой непростую задачу и не ограничивается рекомендацией приобретения более дешевой версии ЛП.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, воспроизведенный ЛП (генерик) — это ЛП, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛП аналогичного состава, которое выпускается иным производителем без лицензии разработчика.

В России в настоящее время законодательно разработаны следующие термины: взаимозаменяемый лекарственный препарат, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, терапевтическая эквивалентность, исследование биоэквивалентности ЛП, исследование терапевтической эквивалентности ЛП¹.

Так, согласно определению, взаимозаменяемым считается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющего эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения¹.

Понятие эквивалентности является одним из важнейших понятий в лекарственной терапии. Выделяются фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность. Данное понятие подразумевает, что оригинальный и воспроизведенный ЛП содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ².

Биоэквивалентные (фармакокинетически эквивалентные) ЛП — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность в схожих условиях в надлежащем образом спланированном исследовании².

Терапевтически эквивалентными могут считаться ЛП с подтвержденной фармацевтической эквивалентностью, которые оказывают одинаковый клинический эффект и имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией².

Оценка терапевтической эквивалентности, используемая Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA, США), согласуется с определением взаимозаменяемости в России. Вместе с тем российское понятие «терапевтическая

эквивалентность» относится в большей степени к клинической оценке характеристик ЛП¹. В соответствии с российским законодательством фармацевтически эквивалентные ЛП могут быть признаны взаимозаменяемыми при отсутствии у них клинически значимых различий по результатам исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, а также при соблюдении производителем ЛП требований надлежащей производственной практики.

Поскольку производитель генерического ЛП, в отличие от производителя оригинального ЛП, не должен проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования, то в российской практике для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется доказательство биоэквивалентности сравниваемых ЛП. Согласно действующему российскому законодательству, основой для взаимозаменяемости большинства воспроизведенных препаратов фактически является их биоэквивалентность с учетом эквивалентной лекарственной формы, идентичности способа введения и применения соответственно.

В случае твердых пероральных лекарственных форм для подтверждения гипотезы о биоэквивалентности необходимо продемонстрировать, что показатели системной биодоступности генерического ЛП (максимальная концентрация в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой) находятся в пределах от 80 до 125 % от указанных величин для оригинального препарата. Такой подход к установлению эквивалентности ЛП невозможен в случае ингаляционных лекарственных форм. Создание определенной системной концентрации лекарственного вещества не свидетельствует об одинаковой легочной депозиции и сходном распределении препарата между разными отделами дыхательных путей (ротоглотка, гортань, трахея, крупные, средние и мелкие бронхи).

Согласно P.T.Daley-Yates *et al.*, для установления эквивалентности ингаляционных препаратов необходимо учитывать следующее [1, 2]:

- эквивалентность качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ;
- сходство используемых средств доставки;
- оценку свойств ингалятора *in vitro*, в т. ч. размеров частиц аэрозоля;
- результаты изучения легочного распределения и системной фармакокинетики препарата *in vivo*;
- доказательства сходства терапевтической эффективности.

В руководстве Европейского медицинского агентства (ЕМА) по установлению биоэквивалентности ингаляционных ЛП рекомендуется подтверждать эквивалентность на основании таковой состава срав-

¹ Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». М.: Российская газета. Федеральный выпуск № 5157 от 14.04.10. <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>

² FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange book). 30th ed.; 2010. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob>

ниваемых препаратов, свойств используемого средства доставки, системной фармакокинетики и легочной депозиции [3].

Ингаляционные ЛП, содержащие одно и то же действующее вещество, могут оказывать неодинаковый клинический эффект. В ретроспективном исследовании *D.Price et al.* [4] сравнивался эффект лечения бронхиальной астмы (БА) впервые назначаемыми глюкокортикостероидами с использованием различных — дозированных аэрозольных (ДАИ) ($n = 39\,746$) и дозированных порошковых (ДПИ) ($n = 6\,792$) ингаляторов. Лучший контроль БА через 1 год установлен при использовании ДПИ.

Неодинаковая клиническая эффективность препарата обусловлена отличиями характеристик пропеллента, вспомогательных веществ, распылительной системы и дозирующего клапана различных, но однотипных ингаляционных устройств (например, ДАИ) [5]. Доставка препарата в нижние дыхательные пути во многом определяется скоростью и временем существования аэрозольного облака, образуемого ДАИ. При этом между разными ДАИ существуют значительные различия как по скорости струи аэрозоля (рис. 1), так и по продолжительности его распыления [6]. Отличия в содержании пропеллента гидрофторалкана и этанола, используемого в качестве косолвента, могут явиться причиной неэквивалентности аэрозольных свойств и физической стабильности препарата [7]. Различия в конструкции дозирующего клапана могут обусловить разницу в точности дозирования, в т. ч. предсказуемости дозы в зависимости от положения устройства при хранении и использовании ингалятора, когда контейнер почти пуст [5]. Наконец, диаметр сопла, через которое аэрозоль выходит из ингалятора, в разных устройствах может составлять от 0,14 до 0,6 мм, что напрямую влияет на размер частиц, скорость выхода аэрозоля и депозицию препарата в нижних дыхательных путях соответственно [5].

У любых ингаляционных устройств отмечаются свои преимущества и недостатки, которые должны учитываться при оценке эквивалентности препаратов. Традиционные ДАИ без применения спейсеров даже при правильной технике ингаляции обеспечивают величину респираторной фракции лишь 15–25 % [8]. Проблемой ДАИ является использование пропеллентов, которые создают высокую скорость аэрозоля, что приводит к массивной депозиции препарата в ротоглотке и усложняет координацию вдоха с активацией ингалятора. Кроме того, пропеллент, поступая в дыхательные пути и создавая эффект охлаждения, может спровоцировать кашель, рефлекторную остановку вдоха и даже бронхоспазм у чувствительных больных [9]. По результатам исследований в реальной практике часто отмечается неправильное использование ДАИ пациентами [10, 11], что существенным образом отражается на эффективности лечения. При этом важно начать мед-

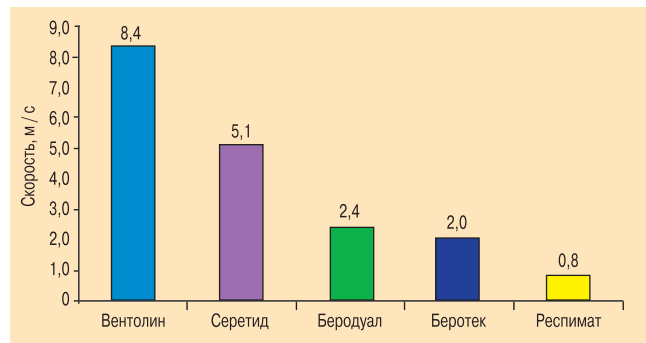


Рис. 1. Скорость струи аэрозоля при использовании различных дозированных аэрозольных ингаляторов и устройства Респимат [6]
Figure 1. Aerosol jet velocity for different dosing aerosol inhalers and Respimat [6]

ленный и глубокий вдох одновременно с нажатием на дно баллончика, тогда как быстрый вдох при использовании ДАИ повышает депозицию препарата в ротоглотке [12, 13]. Таким образом, при использовании большинства ДАИ требуется самое тщательное обучение пациента технике ингаляции. Избежать подобной ситуации позволяет применение более современных беспропеллентных жидкостных ингаляторов.

У порошковых ингаляторов, работа которых основана на высвобождении лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного, также имеются некоторые особенности, ограничивающие их эффективность. Для повышения респираторной фракции при использовании ДПИ от больного требуется выполнение как можно более быстрого и продолжительного вдоха. Если пациент не способен выполнить такой вдох, что в целом может быть проблематично для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), то доза будет ингалирована неполностью, а доля вещества, осевшего в верхних дыхательных путях, увеличится. Инспираторный поток зависит не только от усилия вдоха пациента, но и от внутреннего сопротивления устройства, различного у разных ДПИ. С одной стороны, чем ниже внутреннее сопротивление устройства, тем выше инспираторный поток даже при небольшом усилии больного. С другой стороны, низкое сопротивление устройства может привести к развитию очень высоких значений инспираторного потока, вследствие чего депозиция частиц в ротоглотке значительно увеличится, а легочная депозиция — снизится. В связи с этим считается, что оптимальные значения легочной депозиции будут достигаться при использовании ДПИ с высоким или средним внутренним сопротивлением.

Еще одна известная проблема касается многодозовых резервуарных ДПИ — влажочувствительность со снижением респираторной фракции в случае абсорбции влаги из атмосферного воздуха³. Решить эту проблему удалось при разработке многодозовых блистерных ДПИ, обеспечивающих необходимую защиту порошка и менее подверженных влиянию

³ Победин О.А. Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. М.; 2010.

условий среды. Использование однократных капсульных ДПИ в связи со сложностью подготовки ингалятора и проведением самой ингаляции остается проблемой для пожилых пациентов, лиц с нарушениями координации, заболеваниями суставов, а также ограничивает их применение в экстренных ситуациях.

Дозирующие жидкостные ингаляторы нового поколения (Респимат) не содержат пропеллента, а продуцируют водный аэрозоль и позволяют обеспечить высокую легочную депозицию ($> 50\%$) лекарственного препарата в легких при низком депонировании в орофарингеальной области [14–16]. Медленное выделение аэрозоля компенсирует возможные проблемы с координацией вдоха в процессе ингаляции в отличие от ДАИ, а отсутствие особых требований к дыхательному маневру, в отличие от ДПИ, делают такие ингаляторы значительно более удобными в использовании.

Клиническая эффективность ингаляционных ЛП зависит от их легочной депозиции, которая в свою очередь зависит от фракции респираторных частиц аэрозоля, имеющих аэродинамический диаметр 1–5 мкм [1, 17]. Частицы диаметром 1–5 мкм достигают своего места действия (бронхов), тогда как частицы диаметром < 1 мкм могут выводиться из дыхательных путей при выдохе, а частицы > 5 мкм оседают в ротоглотке и проглатываются, что ведет к локальным и системным нежелательным явлениям за счет всасывания из кишечника [17]. При этом очевидно, что если генерический ЛП отличается от оригинального ЛП по профилю распределения аэродинамического диаметра частиц, то речи о его терапевтической эквивалентности быть не может. При этом даже подтверждение сходного распределения фракций частиц разного диаметра *in vitro* (например, на каскадном импакторе Андерсена) не гарантирует терапевтической эквивалентности изучаемых лекарственных препаратов, поскольку в клинической практике у конкретных пациентов на легочную депозицию влияет множество других факторов.

Как показано в ряде исследований, при сравнительном изучении параметров системной фармакокинетики ингаляционных ЛП также не всегда подтверждается их терапевтическая эквивалентность, поскольку связи между ингалируемой дозой, системной концентрацией действующего вещества и топической эффективностью до конца неизвестны [18, 19].

Таким образом, в отношении ингаляционных ЛП практически невыполнимо установление взаимозаменяемости на основе идентичности способа введения и применения, поскольку каждое ингаляционное устройство обладает уникальными свойствами.

Для принятия решения о том, какой именно ингалятор подходит тому или иному пациенту, специалисту в клинической практике необходима информация о характеристиках ингалятора. Например,

при выборе ДПИ нужны сведения о внутреннем сопротивлении устройства, требуемой продолжительности и скорости вдоха, легочной депозиции, т. к. от этого непосредственно зависит клиническая эффективность терапии у конкретного пациента, поэтому решение о замене одного ингалятора другим должно приниматься пульмонологом после тщательной оценки всех указанных факторов.

Российские принципы оценки терапевтической эквивалентности ингаляционных ЛП в настоящее время значительно отличаются от зарубежных, а специальные требования к регистрации ингаляционных ЛП отсутствуют. Однако в апреле 2017 г. на Научно-практической конференции РЕГЛЕК-ЕАЭС «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» экспертами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации представлены планируемые требования к клинической документации (исследованиям) для ингаляционных ЛП, включая требования к подтверждению терапевтической эквивалентности ЛП, применяемых для лечения БА и ХОБЛ⁴.

Представленные требования во многом согласуются с международными, при этом предполагается ступенчатый подход к установлению эквивалентности. Вместе с тем этот проект не лишен недостатков. При проведении исследований терапевтической эквивалентности для бронхолитических препаратов в качестве критерия эффективности предлагается единственная конечная точка — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Известно, что этот показатель не отражает воздействие препарата на мелкие дыхательные пути и не коррелирует с другими, более значимыми клиническими параметрами — выраженностью одышки и риском обострений. Важно отметить, что препараты одного класса с эквивалентным влиянием на ОФВ₁ могут неодинаково влиять на клинически важные исходы. Например, при использовании тиотропия в изученных ингаляторах (ДПИ Хандихалер и жидкостный ингалятор Респимат) достоверно снижается риск обострений ХОБЛ, что подчеркивается в национальных и международных клинических рекомендациях, при этом на ОФВ₁ тиотропий влияет так же, как и другие бронхолитические препараты, менее эффективные в отношении влияния на риск обострений [20–22]. Кроме того, небольшое число пациентов, которых необходимо включить в исследование терапевтической эквивалентности, не позволяет в полной мере оценить безопасность воспроизведенного препарата и вероятность развития нежелательных реакций (НР) при его применении.

Таким образом, возможность взаимозаменяемости ЛП для ингаляционного применения остается сомнительной. В связи с этим на первый план выходит подход, на основании которого могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности

⁴ http://pharmapf.ru/wp-content/uploads/2017/04/Petrova_E_S.pdf

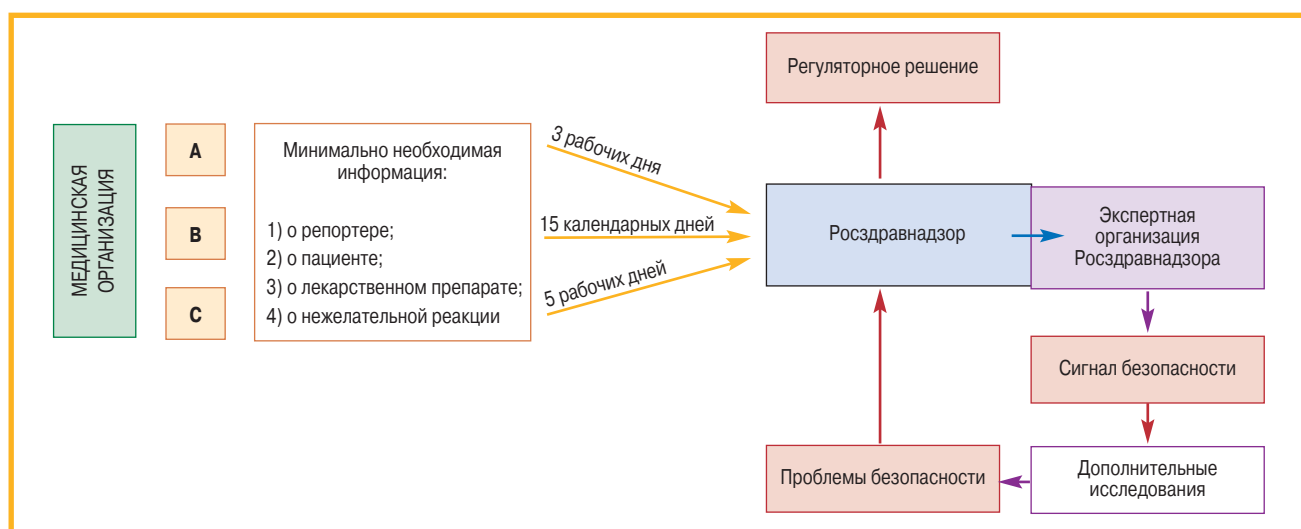


Рис. 2. Организация работы со спонтанными сообщениями
Figure. 2. An organization of analysis of spontaneous messages

замены в рамках одной активной субстанции в условиях реальной клинической практики — оценка по результатам пострегистрационных исследований и программы фармаконадзора.

Данные спонтанных сообщений о НР или неэффективности позволяют получить информацию и сделать выводы об эффективности и безопасности ЛП, в т. ч. возможных рисках при замене ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования. При соответствующем уровне репортирования такая информация может рассматриваться как инструмент для постоянного пострегистрационного мониторинга препаратов, уже признанных взаимозаменяемыми.

В исследовании *Е.Ю.Пастернак и соавт.* (2016) показано, что в базе спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) содержится значительное число извещений о НР либо неэффективности ЛП, связанных с заменами ЛП (включая ингаляционные) в пределах одного международного непатентованного наименования [23]. В этом исследовании большинство извещений по ингаляционным ЛП касались случаев неэффективности или недостаточного терапевтического эффекта при переходе с препаратов ипратропия бромид / фенотерола или салметерола / флутиказона одного производителя на аналогичный препарат другого производителя [23]. Также выявлены случаи, в которых НР или неэффективность возникали при замене типа ингаляционного устройства одного производителя. Современным законодательством в области фармаконадзора⁵, а также Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза предполагается прямая ответственность производителя ЛП за обеспечение эффективности и безопасности продукции. Теперь в каждой фармацевтической компании предусматриваются не только служба

фармаконадзора, а при выявлении связанных с безопасностью препаратов проблем — разработка плана управления рисками, но и регулярное инспектирование системы фармаконадзора компаний со стороны регуляторных органов.

Сотрудникам системы здравоохранения следует сообщать также об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП и выявленных случаях побочных действий ЛП, которые стали основанием для выписки ЛП по торговому наименованию⁵.

Помимо расширения и уточнения характера предоставляемых сведений, изменены сроки срочного репортирования выявленной информации в Росздравнадзор медицинскими организациями. Можно выделить 3 группы событий, при которых требуется срочное оповещение регуляторных органов. Информация о серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни должна направляться в срок не более 3 рабочих дней (рис. 2А). Не более 15 календарных дней предусмотрено для направления сведений о следующих случаях:

- серьезных НР (кроме серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни);
- передачи инфекционного заболевания через ЛП;
- отсутствия эффективности ЛП, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, а также ЛП для предотвращения беременности;
- НР, возникших вследствие злоупотребления препаратом; умышленной передозировки ЛП; при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью; при использовании ЛП в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью (рис. 2В).

Случаи индивидуальной непереносимости ЛП, которые явились основанием для выписки ЛП по

⁵ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.17 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»; <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Roszdravnadzora-ot-15.02.2017-N-1071/>

торговому наименованию, подлежат направлению в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты выписки соответствующего ЛП (рис. 2С).

Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения через Автоматизированную информационную систему или по электронной почте (*pharm@roszdravnadzor.ru*). Рекомендуемая форма извещения соответствует стандартной форме карты-извещения спонтанного сообщения (рис. 3); при этом правилами определены 4 следующих обязательных для заполнения раздела (минимально необходимая информация):

- 1. Информация о лице, выявившем НР или особую ситуацию.
- 2. Информация о пациенте, у которого наблюдалась НР.

- 3. Информация о подозреваемом лекарственном препарате.
- 4. Информация о НР (описание НР).

Таким образом, врачу, выявившему НР или иной факт, представляющий угрозу жизни или здоровью человека при применении ЛП (в т. ч. факт неэффективности ЛП), необходимо оповестить лицо, ответственное за фармаконадзор в медицинской организации. В случае соответствия критериям срочного направления и наличия минимально необходимой информации сведения в требуемые сроки должны быть направлены ответственным за фармаконадзор лицам в регуляторный орган.

Для полноценного анализа полученных данных регуляторными органами часто оказывается недостаточно минимально необходимой для направления ин-

Извещение о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата						
Данные пациента						
Инициалы пациента (код пациента): И.И.И.				Пол: мужской	Вес: 85 кг	
Возраст: 65 лет						
Аллергия: нет						
Лечение: амбулаторное						
ЛП, предположительно вызывающий НР						
Наименование ЛП (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
Ипратропия бромид / фенотерол (Ипратроп)	ОАО «Фарм»	111111	0,04 / 0,1 мг; ДАИ	17.05.17	20.05.17	БА
НР					Дата начала НР: 17.05.17	
Описание реакции: затруднение дыхания, одышка, хрипы. Больной получал препарат ипратропия бромид + фенотерол (Ипрафен) в форме ДАИ. В связи с тем, что препарат закончился, был переведен на ипратропия бромид + фенотерол (Ипратроп, ДАИ). После замены наблюдалось отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта – развившиеся симптомы БА (затруднение дыхания, одышка, появление дистанционных свистящих хрипов) не купировались после 2 ингаляций ЛП; после повторного подобного эпизода больной четко связал ухудшение состояния с Ипратропом. Ипратроп был заменен на Ипрафен (ДАИ)					Критерии серьезности НР: клинически значимое событие	
Дата разрешения НР: 20.05.17						
Предпринятые меры: отмена подозреваемого ЛП						
Исход: улучшение состояния						
Сопровождалась ли отмена ЛП исчезновением НР?				Неприменимо		
Назначалось ли лекарство повторно?				Нет		
Данные сообщающего лица						
Контактный телефон: 8-000-111-22-33; e-mail: <i>pgp2kf@pgp.ru</i>						
Ф.И.О.: Петров Петр Петрович						
Должность и место работы: врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Псковская городская поликлиника»						
Дата сообщения: 23.05.17						

Рис. 3. Карта-извещение спонтанного сообщения о нежелательной реакции (пример заполнения с минимально необходимой информацией)

Примечание: наименования ЛП, производителя, информация о пациенте, враче и учреждении являются вымышленными и приведены в качестве примера; НР – нежелательная реакция; ЛП – лекарственный препарат; БА – бронхиальная астма; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

Figure 3. An application form for a spontaneous message about unwanted reactions (an example of application with minimum information required)

формации, в особенности по случаям, касающимся замены препаратов. В связи с этим можно рекомендовать отправителям более подробно заполнять форму карты-извещения и указывать любую значимую информацию, для которой самостоятельные графы в разделе «Дополнительная информация» не определены.

Хотелось бы призвать специалистов практического здравоохранения к более активному репортированию в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о случаях возникновения НР или неэффективности ингаляционной терапии, в частности связанных с заменой препаратов. Представление как можно более полной информации будет способствовать выработке своевременных административных мер, направленных на повышение эффективности и безопасности ингаляционных ЛП.

Заключение

В заключение следует отметить необходимость внимательного и осторожного отношения к вопросам установления эквивалентности и взаимозаменяемости ЛП для ингаляционного применения как со стороны регуляторных органов, так и со стороны практических врачей. Только такой подход на всех этапах обращения ЛП позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с БА и ХОБЛ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология*. 2012; (3): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-115-118.
- Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009. London, 22 January, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
- Price D., Haughney J., Sims E. et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J. Asthma Allergy*. 2011; 4: 37–47. DOI: 10.2147/JAA.S17709.
- Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005; 50 (9): 1177–1190.
- Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
- Ninbovorl J., Sawatdee S., Srichana T. Factor affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide pressurized-metered dose inhalers. *AAPS PharmSci-Tech*. 2013; 14 (4): 1294–1302. DOI: 10.1208/s12249-013-0024-4.
- Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В. и др. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных противоастматических препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; (2): 41–45.
- Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 38–49.
- Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
- Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid meter-dose inhaler is associated with decrease asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251.
- Nimmo C.J., Chen D.N., Martinusen S.M. et al. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (7–8): 922–927. DOI: 10.1177/106002809302700721.
- Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
- Степанян И.Э. Спирива Респимат — препарат нового поколения. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20 (6): 324–328.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356.
- Patton J.S., Byron P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6 (1): 67–74. DOI: 10.1038/nrd2153.
- Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 744–751.
- Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. Available at: www.goldcopd.com
21. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
22. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.
23. Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н. и др. Метод спонтанных сообщений как инструмент контроля взаимозаменяемых лекарственных препаратов в условиях их широкого применения. *Врач.* 2016; 9: 2–5.
9. Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 38–49.
10. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
11. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid meter-dose inhaler is associated with decrease asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251.
12. Nimmo C.J., Chen D.N., Martinusen S.M. et al. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (7–8): 922–927. DOI: 10.1177/106002809302700721.
13. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
14. Stepanyan I.E. Spiriva Respimat as a novel medication. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 20 (6): 324–328 (in Russian).
15. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
16. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. New devices for inhalational therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356 (in Russian).
17. Patton J.S., Byron P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6 (1): 67–74. DOI: 10.1038/nrd2153.
18. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 744–751.
19. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
20. Pasternak E.Yu., Zatolochina K.E., Alyautdin R.N. et al. Spontaneous message method as a tool for control of interchangeable commonly used medications. *Vrach.* 2016; 9: 2–5 (in Russian).
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. Available at: www.goldcopd.com
22. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
23. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.

Поступила 08.08.17

References

1. Zyryanov S.K. and Aisanov Z.R. Generic inhalational medications: how to assess their properties? *Pul'monologiya.* 2012; (3): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-115-118 (in Russian).
2. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009. London, 22 January, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
4. Price D., Haughney J., Sims E. et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J. Asthma Allergy.* 2011; 4: 37–47. DOI: 10.2147/JAA.S17709.
5. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care.* 2005; 50 (9): 1177–1190.
6. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
7. Ninbovorl J., Sawatdee S., Srichana T. Factor affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide pressurized-metered dose inhalers. *AAPS PharmSci-Tech.* 2013; 14 (4): 1294–1302. DOI: 10.1208/s12249-013-0024-4.
8. Skachilova S.Ya., Chuchalin A.G., Shilova E.V. et al. Factors affecting the respirable fraction of inhalational anti-asthmatic agents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2013; (2): 41–45 (in Russian).

Received August 08, 2017